

Статья поступила в редакцию 25.07.2022 г.

Яковлев Я.Я., Бурнышева О.В., Готтлиб М.Л., Пересади́на М.А., Лавринова О.В., Соловьёва А.Н.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
г. Новокузнецк, Россия

МИКРОБИОТА НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЕЁ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ДЕТЕЙ

Муковисцидоз – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризуется поражением всех экзокринных желёз, жизненно важных органов и систем. Нарушения функции белка CFTR приводит к хронической инфекции и последующему нерегулируемому воспалению. Инфекции дыхательных путей ассоциируются с прогрессирующим снижением функции легких и, в итоге, с дыхательной недостаточностью, которая является основной причиной смертности при муковисцидозе. Поэтому актуальным является мониторинг спектра микробиоты у пациентов с муковисцидозом в отдельных стационарах и исследование чувствительности к антибактериальным препаратам преобладающих выделенных изолятов.

Цель исследования – изучить микробиоту дыхательных путей больных муковисцидозом детей пульмонологического отделения Кузбасской детской клинической больницы им. проф. Ю.Е. Малаховского (КДКБ).

Материалы и методы. В анализ были включены 324 пробы от пациентов с муковисцидозом за период с 2018 по 2021 гг., из которых выделено 819 различных микроорганизмов. Микробиологическое исследование мокроты больных муковисцидозом проводилось в бактериологической лаборатории КДКБ согласно клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции».

Результаты. В нашем исследовании определены наиболее значимые штаммы патогенной флоры у детей с муковисцидозом, находившихся в пульмонологическом отделении КДКБ за период 2018–2021 гг. – *Burkholderia cepacia* complex (18,2 %), *Staphylococcus aureus* (9,5 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (7,9 %). Получены данные о возрастной динамике микробиоты этих пациентов, указывающие на увеличение частоты высевов в подростковом возрасте *Burkholderia cepacia* complex и *Staphylococcus aureus*, но уменьшение *Pseudomonas aeruginosa*. Частота бактериальной ассоциации достигает 73 % и наибольшая она у *Burkholderia cepacia* complex (57 %).

Ключевые слова: муковисцидоз; дети; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Burkholderia cepacia* complex

Yakovlev Y.Y., Burnysheva O.V., Gottlieb M.L., Peresadina M.A., Lavrinova O.V., Solovyova A.N.
Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia

LOWER RESPIRATORY TRACT MICROBIOTA AND ITS SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL AGENTS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease characterized by involvement of all exocrine glands, vital organs and systems. CFTR protein dysfunction leads to chronic infection and subsequent uncontrolled inflammation. Airway infections are associated with a progressive decline in lung function and eventually with respiratory failure, which is the leading cause of death in cystic fibrosis. That's why monitoring of microbiota spectrum in cystic fibrosis patients in some hospitals and research of sensitiveness to antibacterials of prevailing isolated isolates are urgent.

The aim of the study – to study respiratory tract microbiota of cystic fibrosis patients of the pulmonology department of Kuzbass Children Clinical Hospital named after prof. Y.E. Malakhovsky (KCCH).

Materials and methods. A total of 324 samples from cystic fibrosis patients from 2018 to 2021 were included in the analysis, from which 819 different microorganisms were isolated. Microbiological examination of sputum of cystic fibrosis patients was performed in the bacteriological laboratory of KCCH according to the clinical guidelines "Cystic fibrosis (cystic fibrosis): microbiological diagnosis of chronic respiratory infection".

Results. Our study identified the most significant strains of pathogenic flora in children with cystic fibrosis in the pulmonology department of KCCH for the period 2018–2021 – *Burkholderia cepacia* complex (18.2 %), *Staphylococcus aureus* (9.5 %)

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2022-3-41-47



VHNGNF

Яковлев Я.Я., Бурнышева О.В., Готтлиб М.Л., Пересади́на М.А., Лавринова О.В., Соловьёва А.Н. Микробиота нижних дыхательных путей и её чувствительность к антибактериальным препаратам у больных муковисцидозом детей // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 41-47.



and *Pseudomonas aeruginosa* (7.9 %). We obtained data on the age dynamics of the microbiota of these patients, indicating an increase in the frequency of *Burkholderia cepacia* complex and *Staphylococcus aureus* cultures in adolescence, but a decrease in *Pseudomonas aeruginosa*. The frequency of bacterial association reaches 73 % and is highest in *Burkholderia cepacia* complex (57 %).

Key words: cystic fibrosis; children; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Burkholderia cepacia* complex

Муковисцидоз (МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное, смертельное заболевание, которое вызывается мутациями гена, контролирующего белок CFTR (трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза) на хромосоме 7 и характеризуется поражением всех экзокринных желёз, а также жизненно важных органов и систем [1, 2]. Нарушения функции белка CFTR приводит к увеличению толщины слизи в дыхательных путях, которая не может быть очищена мукоцилиарной системой [2]. Это, в свою очередь, приводит к хронической инфекции и последующему нерегулируемому воспалению [2].

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей является ключевым признаком у больных муковисцидозом (МВ). Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания за счет прогрессирующего снижения функции легких и дыхательной недостаточности. Последняя является основной причиной смертности при МВ [1-3]. У людей с МВ развиваются рецидивирующие инфекции, и организмы, выявляемые в дыхательных путях, различаются в зависимости от возраста [2, 3].

Недавние продольные исследования подтвердили новые данные об изменении микробиоты дыхательных путей у пациентов с МВ по сравнению со здоровыми людьми [3, 4]. Дыхательные пути человека с МВ инфицированы различными видами бактерий [3, 4]. Профили микробиоты дыхательных путей могут меняться с возрастом и/или применением антибиотиков, и эволюционировать у детей младшего возраста [3, 4].

В исследовании Zemanick et al. (2017) было показано, что в образцах бронхоальвеолярной лаважной жидкости в возрасте до 2 лет *Streptococcus*, *Veillonella* и *Prevotella* составляли около 50 % легочной микробиоты [4]. У пациентов с МВ в возрасте старше 5 лет преобладали *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* и *Staphylococcus*. Кроме того, *Streptococcus* или *Prevotella* были обнаружены с помощью секвенирования в 20 % образцов [4]. Laguna et al. (2016) сообщили, что *Streptococcus*, *Burkholderia*, *Gemella*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Porphyromonas*, *Methylobacterium* и *Veillonella* имели самый высокий, а *Stenotrophomonas*, *Pseudomonas* и *Staphylococcus* — более низкий уровень распространенности в лаважной жидкости у бессимптомных детей с МВ [4].

Согласно клиническим рекомендациям и Консенсусу по муковисцидозу РФ, чаще всего в отделяемом нижних дыхательных путей у пациентов с МВ выявляются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp. [1, 3]. Более типичные респираторные патогены, такие как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* могут играть важную роль в развитии бронхолегочного процесса [1, 3]. Также может встречаться иная флора, в том числе из семейства *Enterobacteriales* и неферментирующих грамотрицательных бактерий [1].

Микробиологические исследования показали, что условно-патогенные микроорганизмы выделяются у 61,9 % детей в возрасте до 1 года, у 92,9 % в возрасте 1-4 года, у 93,8 % — в возрасте 5-7 лет и в возрасте 8-14 лет и 15-18 лет — у 100 % детей [3]. Это свидетельствует, что колонизация легких микроорганизмами начинается фактически с первых дней жизни больных МВ, а к школьному возрасту у всех детей с МВ выделяется различная флора [3]. В группе детей до 1 года *Staphylococcus aureus* выявляется у 28,6 % детей, *Pseudomonas aeruginosa* — у 19 %, в возрасте 5-7 лет *Staphylococcus aureus* обнаружен у 87,5 % детей, а *Pseudomonas aeruginosa* — у 31,2 % детей [3].

Очевидную клиническую значимость имеют недостаточно изученные неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (НГОБ) *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Aspergillus* [3]. Из них любой может вызывать воспаление, повреждающее дыхательные пути [3].

Burkholderia cepacia Complex включает более 20 видов НГОБ, которые могут быть получены из окружающей среды или передаваться от человека к человеку [2]. Эти бактерии обладают устойчивостью к нескольким различным классам антибактериальных препаратов (АБП) [2]. В 2017 году 2,4 % пациентов с МВ были положительны на *Burkholderia cepacia* Complex [2]. Инфекция, вызванная видами *Burkholderia cepacia* Complex, остается важной проблемой в популяции больных МВ в связи со значительной заболеваемостью и смертностью [2].

Приблизительно у 20 % больных, колонизированных *Burkholderia cepacia* Complex, возникал так называемый «цепакия синдром», характеризующийся некротизирующей пневмонией с лихорадкой, бактериемией, увеличением скорости оседания эритроцитов и лейкоцитозом, который приводил к быстрому летальному исходу [3]. Было высказано предположение, что появление *Burkholderia cepacia* Complex является основной причиной неблагоприятного исхода у больных МВ [3]. Установлено, что особенностью инфекции при МВ является персистенция ассоциаций микроорганизмов в 59,4 % случаев [3]. Особенностью персистенции штаммов *Burkholderia cepacia* Complex является тяжелое течение в виде смешанной инфекции в ассоциации с бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Бактерии

Burkholderia cepacia Complex, способные персистировать у больных МВ, характеризуются устойчивостью ко многим антибиотикам [3].

Staphylococcus aureus обычно обнаруживается в дыхательных путях детей с МВ на ранних этапах жизни [2, 3]. Он обычно считается комменсалом на коже человека, и может быть выделен из передних носовых ходов и складок кожи [2]. Ключевые факторы вирулентности *Staphylococcus aureus* включают лейкоцитолитический токсин Лейкоцидин Пантона-Валентина, который ассоциируется с некротизирующими инфекциями легких [2]. Мелкие колонии и биопленки могут способствовать повышению устойчивости к АБП и ускорению развития заболевания легких [2]. Хотя патогенность метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA) подвергается сомнению, сочетание его с другими патогенами, например *Pseudomonas aeruginosa*, может быть связана с ухудшением клинических исходов [2].

Pseudomonas aeruginosa является важным грамотрицательным патогеном у пациентов с МВ [2]. Эта бактерия экспрессирует три основных экзополисахарида: альгинат, Pel/Psl, которые формируют и поддерживают биопленки [2]. *Pseudomonas aeruginosa* устойчива к некоторым β-лактамам антибиотикам и может приобретать устойчивость к АБП путем хромосомной мутации или горизонтального переноса генов [2]. В дополнение к снижению уровня других факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* также избыточно продуцирует экзополисахариды, такие как альгинат, что способствует образованию и защите от АБП микроколоний бактерий [2]. Для предотвращения неблагоприятных исходов инфекции *Pseudomonas aeruginosa* проводят агрессивное лечение, пытаются санировать дыхательные пути. Сложность эрадикации этого возбудителя всегда является проблемой.

Различные виды *Candida* являются наиболее часто выделяемыми дрожжами из дыхательных путей при МВ [2]. Распространенность достигает 80 %, что неудивительно, учитывая, что *Candida* является нормальным колонизатором ротоглотки [2]. Хотя исследования показали, что хроническая инфекция *Candida spp.* связана с худшими клиническими исходами, эти исследования не контролировали возможное загрязнение образцов отхаркиваемой мокроты видами *Candida*, присутствующими в ротовой полости [2].

Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция легких вызывается ассоциацией микроорганизмов [3]. У госпитализированных больных эти ассоциации чаще представлены не двумя (35 %), а тремя и более (10 %) видами микроорганизмов [3]. По данным исследований, в России наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus aureus* (18,2 %), а также *Pseudomonas aeruginosa* + *Burkholderia cepacia* Complex (9,1 %) [3]. Считается, что высеv *Burkholderia cepacia* Complex фактически является маркером госпитальной инфек-

ции [3]. В 18 % случаев в составе микробных ассоциаций выделяли одновременно *Pseudomonas aeruginosa* мукоидный и немучоидный фенотипы [3].

Кроме полиморфизма микрофлоры, у пациентов с МВ другой особенностью является различная резистентность к антибиотикам представителей одного и того же вида возбудителя [1]. Это обусловлено как фенотипической гетерогенностью на фоне использования АБП, так и генетическими изменениями бактерий при персистенции [1]. Это может ограничивать эффективность АБП. Поэтому актуальным является не только мониторинг спектра микробиоты у пациентов с МВ в отдельных стационарах, но и исследование чувствительности к АБП преобладающих выделенных изолятов.

Бактерии *Burkholderia cepacia* complex обладают природной устойчивостью ко многим классам АБП. Клинические штаммы этой бактерии могут быть чувствительны к триметоприм-сульфаметоксазолу, цефтазидиму, хлорамфениколу, меропенему и некоторым фторхинолонам. В настоящее время по EUCAST (EUCAST Clinical Breakpoint Tables vers. 12.0 valid from 2022 01.01.) [5], на которой базируются клинические рекомендации по определению чувствительности, не рекомендуется ее определение у бактерий *Burkholderia cepacia* complex с целью выбора АБП [5, 6]. При этом *Burkholderia cepacia* complex, изначально чувствительная к перечисленным выше АБП, может становиться устойчивой после нескольких курсов терапии данными препаратами [6]. Поэтому определение чувствительности в этом случае может быть оправдано. Для этого рекомендуется использовать методы и критерии, определенные актуальными стандартами CLSI (M100-Ed 32 February 2022 Performans Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing) [7].

Особенностью *Pseudomonas aeruginosa* является свойственная природная резистентность ко многим группам АБП и активное распространение штаммов с приобретенной резистентностью. Кроме того, у пациентов с МВ, наряду с характерными по морфологии колониями *Pseudomonas aeruginosa*, выделяют и другие морфотипы: мукоидные и карликовые. Определение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* рекомендуется проводить отдельно для каждого морфотипа [1, 3].

Таким образом, актуальным является определение и мониторинг микробиоты нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом детей и оценка её чувствительности к АБП. Также важно определение антибиотикорезистентности штаммов и ассоциации различных видов бактерий для подбора адекватной антибактериальной терапии. При этом акценты в диагностике должны быть расставлены на наиболее проблемных возбудителях, таких как *Burkholderia cepacia* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Для практикующих врачей, помимо популяционного мониторинга, интерес представляет, прежде всего, локальный спектр микробиоты у пациентов с МВ.

Цель исследования — изучить микробиоту с определением чувствительности дыхательных путей у детей с муковисцидозом в пульмонологическом отделении «Кузбасской детской клинической больницы имени профессора Ю.Е. Малаховского» (КДКБ) за период 2018-2021 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были проанализированы результаты бактериологического исследования мокроты 21 пациента с подтвержденным диагнозом муковисцидоз пульмонологического отделения КДКБ за период с 2018 по 2021 гг. Материалом при исследовании нижних дыхательных путей являлась мокрота, собранная с помощью Муко-Сейфа или при спонтанном откашливании. Всего было исследовано 324 пробы, из которых выделено 819 различных микроорганизмов. Всего получено 331/819 (55,1 %) штаммов от детей в возрасте от 0 до 6 лет, 220/819 (26,9 %) штаммов от детей в возрасте 6-12 лет и 268/819 (32,7 %) штаммов от детей старше 12 лет.

Микробиологическое исследование мокроты больных МВ проводилось в бактериологической лаборатории КДКБ согласно клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции», 2018 г [8]. Идентификация изолятов проводилась с использованием биохимических тест-систем и на автоматическом микробиологическом анализаторе VITEK 2-compact. Определение чувствительности к антимикробным препаратам осуществлялось диско-диффузионным методом с использованием теста пограничных концентраций (Е-теста). Определение минимальной ингибирующей концентрации было проведено на картридже для автоматического микробиологического анализатора VITEK 2-compact.

Статистические методы. Для ввода данных, статистической обработки и анализа использовалась специализированная компьютерная программа WHONET 5.6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наибольшее количество выделенных клинически значимых штаммов из нижних дыхательных путей у детей с МВ представлены *Burkholderia cepacia complex* — 149/819 (18,2 %) штаммов, *Staphylococcus aureus* — 78/819 (9,5 %) штаммов и *Pseudomonas aeruginosa* — 65/819 (7,9 %) штаммов (табл. 1). Из Грам+ еще были выделены *Staphylococcus spp.* — 71/819 (8,7 %) и *Enterococcus spp.* — 30/819 (3,7 %). Из НГОБ в нашем исследовании получены еще 17/819 (2,1 %) штаммов *Stenotrophomonas maltophilia* и 15/819 (1,8 %) штаммов *Achromobacter xylosoxidans*. Более типичные, но менее значимые, респираторные патогены *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* встречались значительно реже — от 0,2 до 1,7 %

(2-14 штамма из 819). Представители семейства *Enterobacteriaceae* в целом были выделены в 52 штаммах и из них чаще *Escherichia coli* — 24/819 (2,9 %) и *Enterobacter cloacae* — 12/819 (1,5 %). Все остальные 17 видов бактерий различных групп встречались с частотой менее 1 %. *Candida spp.* выделялась достаточно часто — получена в 272/819 (33,2 %) посевах.

При оценке динамики микробиоты по возрастам отмечается нарастание высевок *Burkholderia cepacia complex*, с 9,4 % в группе с 0 до 6 лет до 12,7 % в группе с 6 до 12 лет. Резкое увеличение положительных высевок этой бактерии получено у детей старше 12 лет — *Burkholderia cepacia complex*

Таблица 1
Структура выделенных микроорганизмов у больных МВ детей (n = 819)
Table 1
Structure of isolated microorganisms in children with CF (n = 819)

Микроорганизмы	Выделено штаммов, n (%)
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	149 (18,2%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	65 (7,9%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	17 (2,1%)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	15 (1,8%)
<i>Alcaligenes faecalis</i>	7 (0,9%)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	7 (0,9%)
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	6 (0,7%)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2 (0,2%)
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	2 (0,2%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0,1%)
<i>Brevundimonas diminuta</i>	1 (0,1%)
<i>Eikenella corrodens</i>	1 (0,1%)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1 (0,1%)
<i>Ralstonia pickettii</i>	1 (0,1%)
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1 (0,1%)
<i>Sultonella indologenes</i>	1 (0,1%)
Всего НГОБ	277 (33,8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	78 (9,5%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	71 (8,7%)
<i>Enterococcus spp.</i>	30 (3,7%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	14 (1,7%)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	4 (0,5%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (0,5%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (0,2%)
Другие	203 (24,8%)
<i>Escherichia coli</i>	24 (2,9%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	12 (1,5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (0,6%)
<i>Serratia marcescens</i>	5 (0,6%)
<i>Pantoea agglomerans</i>	3 (0,4%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (0,2%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0,1%)
Всего Enterobacteriaceae	52 (6,3%)
<i>Candida spp.</i>	272 (33,2%)
Плесневые грибы	14 (1,7%)
<i>Cryptococcus laurentii</i>	1 (0,1%)
Грибы	287 (35,0%)
Всего:	819 (100,0%)

выявлена у 33,6 % пациентов. Параллельно этому, частота высева *Pseudomonas aeruginosa* в те же возрастные периоды уменьшилась – 13,6 %, 6,4 % и 2,2 % соответственно. Частота высевок стафилококков больше в возрасте старше 6 лет – у детей дошкольного возраста частота высева стафилококков 16,6 %, а старше 6 лет 25-26 %. При этом частота *Staphylococcus aureus* увеличилась в группе с 6 до 12 лет по сравнению с дошкольниками с 9,7 % до 15,5 %, но снизилась в три раза (до 4,5 %) у детей старше 12 лет. Представители семейства *Enterobacteriaceae* (все вместе) в раннем возрасте высеивались в 11,2 %, из которых 4,8 % приходится на *Escherichia coli*. Но в дальнейшем роль этой группы бактерий незначительная. Обсемененность *Candida spp.* в течение всего периода детства остается на уровне 30-40 %.

Из 322 посевов получено 251 с ассоциированной флорой. Наличие ассоциаций микрофлоры у 17 пациентов отмечается в среднем в $73,4 \pm 19,8$ % случаев. Чаще всего встречалась ассоциация двух видов бактерий – 135/251 (53,8 %). Реже ассоциировались три и четыре возбудителя – 59/251 (23,5 %) и 42/251 (16,7 %) соответственно. Ассоциация 5 видов флоры отмечена в 15/251 (6,0 %) посевах.

В 143/251 (57,0 %) случаях получена ассоциация *Burkholderia cepacia complex* с другой флорой или наличие нескольких морфотипов этой бактерии. Ассоциация с другими бактериями *Pseudomonas aeruginosa* была в 51/251 (20,3 %) и *Staphylococcus aureus* в 62/251 (24,7 %) анализах.

Наиболее значимые ассоциации: *Burkholderia cepacia complex* + *Pseudomonas aeruginosa* получена в 15/251 (6,0 %), *Burkholderia cepacia complex* + *Staphylococcus aureus* в 16/251 (6,4 %) и *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus aureus* в 13/251 (5,2 %) случаях. Сочетания всех трех наиболее значимых бактерий не было.

За период исследования нами были проведено определение чувствительности *Burkholderia cepacia complex* к АБП у 59 изолятов, выделенных от 8 пациентов (табл. 2). Наибольшая чувствительность этой бактерии выявлена к меропенему и клорамфениколу. Только каждый третий штамм чувствителен к левофлоксацину и триметоприм-сульфаметоксазолу. Фактически *Burkholderia cepacia*

complex резистентна к цефтазидиму и тикарциллин/клавуланату.

Мы провели анализ активности АБП в отношении 57 изолятов *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 3). В результате исследования высокая чувствительность (более 80 %) данной бактерии отмечена к карбапенемам, пиперациллин/тазобактаму, цiproфлоксацину, амикацину, цефтазидиму. Обращает на себя внимание 100 % чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к колистину. К остальным 4 препаратам чувствительны ниже 75 %, что делает их менее приемлемыми для терапии.

Чувствительность к АБП 40 изолятов *Staphylococcus aureus*, из которых не выявлено ни одного метициллинрезистентного штамма, соответствует стандартному набору антистафилококковых АБП – β-лактамы, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды, гликопептиды остаются высоко активными (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным международных и российских исследований, наиболее актуальными для микробиологической диагностики у детей с МВ являются *Burkholderia cepacia complex*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, так как они вызывают наибольшее повреждение легочной ткани и соответствующие осложнения [1, 3]. Остальная флора играет менее значимую роль. Чем старше ребенок, тем выше колонизация легких бактериальной флорой, которая меняется с возрастом [3].

В нашем исследовании за 3 года у детей с МВ, наблюдавшихся в пульмонологическом отделении КДКБ, наиболее частым возбудителем оказалась *Burkholderia cepacia complex* (18,2 %). Причем, в разрезе возрастной динамики отмечается нарастание этого патогена к подростковому возрасту, когда колонизация происходит у каждого третьего ребенка. Аналогичная ситуация с *Staphylococcus aureus* – к подростковому возрасту этот возбудитель высеивается у каждого четвертого ребенка с МВ. При этом частота высевок *Pseudomonas aeruginosa* к 12-18 годам уменьшается в 6 раз по сравнению с ранним возрастом. Такая динамика последней бактерий отличается от данных литературы, где указы-

Таблица 2
Структура чувствительности *Burkholderia cepacia complex* к АБП
Table 2
Structure of sensitivity of *Burkholderia cepacia complex* to ABP

АБП	Количество исследуемых штаммов, (абс.)	Количество чувствительных штаммов, (абс.)	Доля чувствительных штаммов, (%)
Меропенем	54	22	40,7
Хлорамфеникол	31	12	38,7
Левофлоксацин	30	10	33,3
Триметоприм/сульфаметоксазол	42	14	33,3
Цефтазидим	50	13	26,0
Тикарциллин/клавуланат	27	3	11,1

Таблица 3
Структура чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к АБП
Table 3
Structure of sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to ABP

АБП	Количество исследуемых штаммов, (абс.)	Количество чувствительных штаммов, (абс.)	Доля чувствительных штаммов, (%)
Колистин	13	13	100
Имипенем	53	44	83,0
Пиперациллин/тазобактам	33	27	81,8
Ципрофлоксацин	55	45	81,8
Амикацин	54	44	81,5
Цефтазидим	57	46	80,7
Меропенем	55	44	80,0
Гентамицин	37	28	75,7
Тикарциллин/клавуланат	15	9	60,0
Цефепим	55	33	60,0
Тобрамицин	18	10	55,6

Таблица 4
Структура чувствительности *Staphylococcus aureus* к АБП
Table 4
Structure of sensitivity of *Staphylococcus aureus* to ABP

АБП	Количество исследуемых штаммов (абс.)	Количество чувствительных штаммов (абс.)	Количество чувствительных штаммов (%)
Цефокситин	34	34	100
Гентамицин	38	38	100
Ванкомицин	5	5	100
Норфлоксацин	34	33	97,1
Рифампицин	39	32	82,1
Клиндамицин	39	25	64,1
Эритромицин	40	24	60,0

ваются о нарастании в более старшем возрасте у детей вероятности высева до 31 %. Также в нашем исследовании частота высева *Staphylococcus aureus* ниже данных литературы (88 %), но возрастная динамика соответствует [3].

Настораживает значительная доля *Burkholderia cepacia complex* (18,2 %) у наших пациентов с МВ. По данным литературы, в исследовании 2017 года этот возбудитель получен только у 2,4 % пациентов с МВ [2]. Не исключено, что наш показатель связан с естественным распространением этой бактерии. Негативную роль имеет и ассоциация патогенов, которая у наших пациентов составляет 73 %. Причем, у *Burkholderia cepacia complex* уровень ассоциации с другими бактериями достигает 57 %.

Сложность курации пациентов с колонизацией *Burkholderia cepacia complex* связана с высокой антибиотикорезистентностью и большой вероятностью ассоциации микробной флоры. В нашем исследовании чувствительность *Burkholderia cepacia complex* к современным АБП была не выше 33-40 %. В отличие от этого, чувствительность к АБП у *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* в настоящее время среди наших пациентов сохраняется – 80-100 % к современным АБП. Однако в 73 % случаев у пациентов

нашей клиники отмечается сочетание нескольких бактериальных патогенов, что может значительно увеличивать антибиотикорезистентность. Дети с МВ, которые госпитализируются в отделение, имеют сочетание двух бактерий в 54 % случаев и трех – в 24 %. Эти показатели превышают данные литературы, где отмечается наличие бактериальной ассоциации у 2/3 пациентов, сочетание двух патогенов – 35 % и трех – 10 % [3]. Однако наиболее значимые сочетания *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus aureus* (по данным литературы, 18,2 %) и *Pseudomonas aeruginosa* + *Burkholderia cepacia complex* (9,1 %) у пациентов нашей клиники встречаются реже – 5,2 % и 6,0 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами были определены наиболее значимые штаммы патогенной флоры у детей с муковисцидозом, находящихся в нашей клинике, а именно – *Burkholderia cepacia complex* (18,2 %), *Staphylococcus aureus* (9,5 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (7,9 %). Получены данные о возрастной динамике микробиоты этих пациентов, указывающие на увеличение частоты высевов в подростковом возрасте *Burkholderia cepacia complex* и

Staphylococcus aureus, но уменьшение *Pseudomonas aeruginosa*. Частота бактериальной ассоциации достигает 73 % и наибольшая она у *Burkholderia cepacia complex* (57 %). Проведенное нами определение чувствительности к антибактериальным препаратам у основных патогенов указывает на значительные трудности в курации *Burkholderia cepacia complex*. У *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* сохраняется высокая чувствительность к

ряду лекарств, однако бактериальные ассоциации могут это нивелировать.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Clinical guidelines «Cystic fibrosis (cystic fibrosis)», 2021. Russian (Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)», 2021.)
2. Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019; 40(6): 727-736.
3. Shaginyan IA, Chernukha MYu, Kapranov NI, Kondratyeva EI, Kashirskaya NYu, Amelina EL, et al. Consensus "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment» section "Microbiology and epidemiology of chronic respiratory infections in cystic fibrosis". *Pediatrician*. 2016; 7(1): 80-96. Russian (Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., и др. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» // Педиатр. 2016. Т. 7, № 1. С. 80-96.)
4. Meskini M, Siadat SD, Seifi S, Movafagh A, Sheikhpour M. An Overview on the Upper and Lower Airway Microbiome in Cystic Fibrosis Patients. *Tanaffos*. 2021; 20(2): 86-98.
5. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Электронный ресурс]. URL: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (дата обращения: 24.07.2022).
6. Shepelin AP, Polosenko OV, Marchikhina II. Bacteriological research: A practical guide. Moscow: State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology. 137 p. Russian (Шепелин А.П., Полосенко О.В., Марчихина И.И. Бактериологические исследования: Практическое пособие. Москва: ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии». 137 с.)
7. M100Ed32 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 32nd Edition. Clinical & Laboratory Standards Institute [Электронный ресурс]. URL: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/> (дата обращения: 24.07.2022).
8. Clinical guidelines «Cystic fibrosis (cystic fibrosis): microbiological diagnosis of chronic respiratory infection». М., 2018. Russian (Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции». М., 2018.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: yko3@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: yko3@yandex.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

YAKOVLEV Yakov Yakovlevich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

БУРНЫШЕВА Оксана Витальевна, врач лабораторной диагностики, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

BURNYSHEVA Oksana Vitalyevna, laboratory diagnostician, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

ГОТЛИБ Марина Леонидовна, врач лабораторной диагностики, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

GOTLIB Marina Leonidovna, laboratory diagnostician, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

ПЕРЕСАДИНА Марина Александровна, врач лабораторной диагностики, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

PERESADINA Marina Aleksandrovna, laboratory diagnostician, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

ЛАВРИНОВА Ольга Викторовна, зав. отделением пульмонологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

LAVRINOVA Olga Viktorovna, head of the department of pulmonology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

СОЛОВЬЕВА Анастасия Николаевна, врач лабораторной диагностики, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

SOLOVYOVA Anastasiya Nikolaevna, laboratory diagnostician, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.